

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. April 2004 (15.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/030604 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61J 7/00,
A61M 15/00, 5/172

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2003/003186

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. September 2003 (24.09.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 45 508.2 27. September 2002 (27.09.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): MCS MICRO CARRIER SYSTEMS GMBH
[DE/DE]; Stresemannallee 6, 41460 Neuss (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHREIER, Hans
[DE/DE]; Meertal 19, 41464 Neuss (DE). GREB, Wolf-
gang [DE/DE]; Am Fronberg 11, 40489 Düsseldorf (DE).

(74) Anwalt: CHRISTOPHERSEN & PARTNER; Feld-
strasse 73, 40479 Düsseldorf (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MEDICAMENT/DOSIMETER COMBINATION PACKAGING

(54) Bezeichnung: MEDIKAMENT-DOSIMETER-KOMBIPACKUNG

(57) Abstract: The invention relates to a system for individual dosing of a medicament, corresponding to the individual pathological, disease-state physiological or genetic properties ('fingerprint') of a patient. The system comprises two components, the medicament which is taken or administered in variable individual doses and a miniaturised display system which obtains information from blood, saliva, or other body fluids and tissues from the patient and legibly displays the same, such that the patient or the doctor treating the patient can immediately infer the optimal agent to take and dose for administration therefrom.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein System für die individuelle Dosierung eines Arzneistoffs, entsprechend den individuellen pathologischen, dem Krankheitszustand entsprechenden physiologischen, bzw. genetischen Eigenschaften ('fingerprint') eines Patienten. Das System besteht aus zwei Komponenten, dem Arzneistoff, der in variabler individueller Dosierung eingenommen, bzw. verabreicht wird, und einem miniaturisierten Anzeigesystem, das Informationen aus Blut-, Speichel-, oder anderen Körperflüssigkeiten und Geweben des Patienten gewinnt und lesbar darstellt, so dass der Patient oder der behandelnde Arzt daraus sofort die optimal einzunehmende Wirksubstanz bzw. zu verabreichende Dosierung ersehen kann.

WO 2004/030604 A1

Medikament-Dosimeter-Kombipackung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein System für die individuelle Dosierung eines Arzneistoffs, entsprechend den individuellen pathologischen, dem Krankheitszustand entsprechenden physiologischen, bzw. genetischen Eigenschaften ('fingerprint') eines Patienten. Das System besteht aus zwei Komponenten, dem Arzneistoff, der in variabler individueller Dosierung eingenommen, bzw. verabreicht wird, und einem miniaturisierten Anzeigesystem, das Informationen aus Blut-, Speichel-, oder anderen Körperflüssigkeiten und Geweben des Patienten gewinnt und lesbar darstellt, so dass der Patient oder der behandelnde Arzt daraus sofort die optimal einzunehmende, bzw. zu verabreichende Dosierung ersehen kann.

Die Erforschung des menschlichen Genoms und die damit einhergehende Identifizierung einer grossen Anzahl von Genen (Wirkorte) hat auch die diagnostische Medizin revolutioniert. Die genetischen Grundlagen vieler im Körper ablaufenden Prozesse, z.B. von Enzymen gesteuerte metabolische Prozesse, sind bereits bekannt. Gene regulieren auch die Aktivität von zellulären Enzymen, die u.a. die Verstoffwechselung, Resorption und Wirkung bzw. Nebenwirkung von Medikamenten individuell bestimmen. Darüberhinaus werden immer mehr genetische Mutationen und die daraus resultierenden Defekte, bzw. Erkrankungen, mit relativ schnellen und genauen Methoden erkannt. Diese Information über die individuelle Charakteristik der Zellaktivität eines Patienten nutzt die behandelnde Medizin für die optimale Anwendung eines entsprechenden Arzneimittels bezüglich, Typ, Dosierung und Dosierungsintervall eines entsprechenden Arzneimittels.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Medikament-Dosimeter-Kombipackung, die in einer Verpackung

- a. ein individuell dosierbares Arzneimittel, und
 - b. ein diagnostisches Anzeigesystem für einen körpereigenen Stoff, Regulationsmechanismus oder Gen oder Indikationssystem, relevant für die Wirkung, Nebenwirkung, Interaktion, Stoffwechsel, Absorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination des zu verabreichenden Arzneistoffes
- enthält.

Das erfindungsgemäße System eignet sich insbesondere für die individuelle Dosierung eines Arzneistoffs, entsprechend den individuellen pathologischen und physiologischen, bzw. genetischen Eigenschaften ('fingerprint') eines Patienten. Das System besteht aus zwei Komponenten, dem Arzneistoff, der in variabler individueller Dosierung eingenommen, bzw. verabreicht wird, und einem miniaturisierten Anzeigesystem, das Informationen aus Blut-, Speichel-, oder anderen Körperflüssigkeiten und Geweben des Patienten gewinnt und lesbar darstellt, so dass der Patient oder der behandelnde Arzt daraus sofort die optimal einzunehmende, bzw. zu verabreichende Dosierung ersehen kann. In speziellen Fällen ist daraus auch zu sehen, ob mit der Einnahme eines bestimmten Medikaments überhaupt ein therapeutischer Effekt erzielt werden kann (Responder / Non-Responder Definition).

Der Einsatz der vorliegenden Erfindung findet auf drei Ebenen statt:

1. als analytische Messeinheit vor Einnahme, bzw. Dosierung eines Medikaments, um den (genetischen) Typ des Patienten zu definieren und daraus den Schluss zu ziehen, ob der Patient mit einem spezifischen Medikament oder mit einer speziellen Menge eines Medikaments behandelt werden soll oder nicht;
2. als Dosierungsmesseinheit während der Medikation, um dem Patienten kontinuierlich die optimale Dosis Arzneistoff zur Verfügung zu stellen;
3. als Monitoringmeseinheit, die den Effekt einer Medikation kontinuierlich misst und dokumentiert und damit dem Patienten und/oder behandelnden Arzt erlaubt, Erfolg oder Misserfolg einer Medikation kontinuierlich zu verfolgen.

Während der Arzneistoff selbst in jeder beliebigen pharmazeutischen Form, als Lösung, Tropfen, Tablette, Micropellets, Creme, Inhalat, etc. vorliegen kann, wird das Anzeigesystem im einfachsten Fall aus einem Papier- oder Plastikstab bestehen, an dessen Ende sich eine reaktive Zone befindet, die mit der Körperflüssigkeit in Kontakt gebracht wird. Dies kann entweder ein mit einem Reaktionsgemisch getränkter Papierstreifen, oder eine Vertiefung (Welle), oder ein Gefäß mit Indikatorlösung oder Reaktionslösung sein, in der die Körperflüssigkeit und eine chemische Flüssigkeit vermischt werden. Das Ergebnis der Reaktion (Signal) wird im einfachsten Fall als Farbumschlag angezeigt und kann als solches dem Patienten, bzw. Arzt einen Bereich, bzw. eine Ausschlussgrenze signalisieren, die dieser dann zur Entscheidung über die einzunehmende Menge Arzneistoff benutzen kann.

Dem Testsystem kann aber auch eine quantitative chemische Reaktion zugrundeliegen, deren Ergebnis nicht nur mit dem blossen Auge abgeschätzt werden kann, sondern nach Einführen des Teststäbchens oder der Testwelle in ein entsprechendes analytisches Gerät ('Anzeiger') quantitativ als definierter Wert erfasst und gelesen werden kann. Das analytische Gerät seinerseits kann wiederum an eine Datenbank angeschlossen sein, worin historische Daten des Patienten bereits gespeichert sind und somit weiter zur Entscheidungsfindung herangezogen werden können.

Ein Testsystem kann aber auch aus einem Chip bestehen, der mit einer oder mehreren reaktiven Substanzen beschichtet ist und nach Reaktion mit der aufgetragenen Körperflüssigkeit eine oder mehrere messbare Resultate liefert und Dosierungen vorschlägt, oder erlaubt, bzw. ausschliesst.

Im Idealfall lassen sich Testsystem und Arzneiform so miteinander vernetzen, dass durch Zusammenbringen des Chip mit einem entsprechenden Chip auf oder in der Arzneiform letztere ohne Zutun des Patienten oder Arztes auf Grund der ihr zur Verfügung gestellten Information die für jeden gegebenen Zustand optimale Dosis des Arzneistoffs benennt oder freigibt. Beispiele dafür sind eine Kasette, die entsprechend der abgelesenen Information eine bestimmte Menge Kapseln oder Tabletten freigibt, ein programmierter Tropfenspender oder Cremespender, eine subkutane Injektion z.B. mit einem 'Pen-Injector', der eine genau definierte, aber jedesmal je nach individueller Information variable Menge Arzneistoff unter die Haut injiziert, oder ein variabler Vernebler, der die der Information entsprechende Menge Substanz vernebelt, die der Patient dann inhaliert.

Mögliche Ausführungsformen der Erfindung schliessen folgende Kombinationen ein.

Die Medikament-Dosimeter-Kombipackung hat im einfachsten Fall zwei separate Fächer in denen im einen der Arzneistoff in einer bestimmten Darreichungsform, und im anderen eine entsprechende Anzahl Teststreifen untergebracht sind. In diesem Fall ist es in der Hand des Patienten, bzw. Arztes, das Anzeigesystem vor Gabe einer entsprechenden Dosis anzuwenden.

Die Medikament-Dosimeter-Kombipackung kann aber auch so konstruiert sein, dass der Patient, bzw. Arzt den Anzeigestreifen erst entfernen, z.B. herausziehen oder abbrechen muss, bevor das Arzneimittel zur Gabe entnommen werden kann.

Im Idealfall ist die Medikament-Dosimeter-Kombipackung so konstruiert, dass der Patient, bzw. Arzt, den Test mit dem Anzeigesystem ausführen muss, bevor das Arneimittel in einer bestimmten, aus dem Test resultierenden Dosierung freigegeben wird. Dies lässt sich am besten mit einem Anzeigesystem, das auf Chipbasis funktioniert, bewerkstelligen, da damit quantitative Information direkt auf ein mechanisches System übertragen werden kann, so dass sich z.B. ein mit einem Drehmechanismus versehenes Pillenrad nur um eine definierte Anzahl Umdrehungen öffnen lässt, die dann einer bestimmten Dosierung des in den Tabletten oder Kapseln enthaltenen Arzneistoffs entspricht.

In einer möglichen Ausführungsform ist der erfindungsgemäße Gegenstand als ein mit kleinen Tabletten, Pellets oder Mikropellets gefüllter Container ausgestaltet, der eine definierte Menge/Anzahl Festkörper freigibt. In einer anderen Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung enthält der Container eine flüssige Substanz, wobei jeweils ein definiertes Volumen für die orale, sublinguale oder topische Applikation abgegeben wird.

Ein weiteres Beispiel wäre ein Injektor, der auf Grund der vom Chip übertragenen Information nur eine bestimmtes Volumen Arzneistoff z.B. unter die Haut injiziert, oder ein Aerosolgerät, das auf Grund der Information des in das Gerät eingeführten Chips ein bestimmtes Volumen vernebelt, das eine definierte Menge Arzneistoff enthält, die der Patient dann einatmet.

Im Idealfall erfolgt die Übertragung kabellos und in Echtzeit (z.B. Bluetooth Technologie).

Beispiele

1. Antikörper-Therapie

Determinierung einer Responder/Non-responder Situation auf der Basis einer bestimmten Genexpression und entsprechende Entscheidung welcher Therapieansatz optimal ist.

Im Tumorgewebe einer Patientin wird die Expression von HER2 vor Beginn einer Mammakrebstherapie mit Antikörpern gegen HER2 gemessen. Nur wenn HER2 überexprimiert wird, wird die Therapie angesetzt.

2. Antioestrogen-Therapie (z.B. mit Tamoxifen) oder andere Tumorthapien

Optimierung der Wirkung unter gleichzeitiger weitestmöglicher Reduzierung der Nebenwirkungen.

In bestimmten Zeitabständen führt die Patientin mit dem bereitgestellten Anzeigesystem ein Oestrogenrezeptorexpressionstest durch. Aus der gemessenen Anzahl Rezeptoren errechnet sich eine individuelle Dosierung. Alternativ wird ein Tumormarker bestimmt (z.B. M2-PK, CEA, MUC-1, etc), der die Unterdrückung oder Ausbreitung der Metastasierung des Tumors anzeigt. Damit wird über den zeitlichen Verlauf einer Langzeitbehandlung immer die optimale Dosierung zur Verfügung gestellt.

3. Lipisenkung (Statine)

Kontrolle, bzw. Vermeidung der Nebenwirkungen, bzw. Monitoring des Interaktionspotentials bei Multidrugtherapie (Akut-System).

Die Creatinkinase (CK) oder Elastase aus dem Serum des Patienten wird vor der Einnahme des Lipidsenkers gemessen. Die Dosierung wird erniedrigt oder das Medikament abgesetzt, wenn sich eine erhöhte Rhabdomyolyse (enzymatischer Muskelabbau) aus der gemessenen Konzentration der CK oder Elastase errechnen lässt.

4. β - Blocker (Bluthochdruck oder post-MI)

Anpassung der Dosis an eine veränderte Targetexpression, so dass die Arzneimittel-Wirksamkeit in gleicher Stärke erhalten bleibt.

Ein Rezeptorexpressionstest wird durchgeführt, womit eine Veränderung der Anzahl Rezeptoren (up/down-regulation) erkannt und die Dosierung entsprechend angepasst werden kann.

5. Antidepressiva (oder andere Cyt. P450 inhibierende oder stimulierende Arzneimittel)

Detektieren von Genexpression oder eines metabolischen/enzymatischen Prozesses, der mit verschiedener Geschwindigkeit ablaufen kann (langsam / schnell) und eine entsprechende Anpassung der Dosierung an die zu erwartende Metabolismusrate erfordert.

Abhängig von der genetischen Prädisposition kann das für den Metabolismus verantwortliche Enzym Cytochrom P450 bei Einnahme von Antidepressiva inhibiert oder besonders aktiv sein. Dies kann zur Inhibition des Metabolismus der eingenommenen Antidepressiva, aber auch anderer Arzneisubstanzen führen. Daraus können gefährlich hohe Plasmaspiegel resultieren. Auf der anderen Seite verhindert ein sehr starker Metabolismus den Aufbau eines wirksamen Blutspiegels. Das Cytochrom P450 eines Patienten wird mit einem Genexpressionsschritt direkt oder indirekt via metabolischer Konversion eines entsprechenden Substrates charakterisiert. Der Patient wird basierend auf dem Ergebnis als slow / fast metabolizer eingestuft und die Dosis des Antidepressivums entsprechend angepasst.

Aus den besprochenen Beispielen wird deutlich, dass es durchaus denkbar ist, Patienten individuell anstatt nach einem auf statistischen Informationen beruhenden generalisierten, aber viel zu grob gerasterten Behandlungsschema zu behandeln. Die Konsequenz ist eine bessere, dem Einzelfall angepasste Wirksamkeit eines Arzneistoffs, die wegen der Optimierung sowohl der Dosis als auch des Dosierungsintervalls im Idealfall auch noch eine signifikante Verringerung der Nebenwirkungen nach sich zieht. Daraus ergibt sich insgesamt sowohl eine höhere Heilungswahrscheinlichkeit und bessere Lebensqualität für den Patienten, als auch eine Verringerung der Gesamtkosten und damit ein positiver ökonomischer Effekt für den Patienten, bzw. das Gesundheitssystem.

In speziellen Fällen ist es darüber hinaus auch möglich, sogenannte Non-responder von vornherein vor einer ineffektiven (unsinnigen Behandlung), die oft mit gravierenden Nebenwirkungen behaftet ist, zu bewahren.

Patentansprüche

1. Eine Medikament-Dosimeter-Kombipackung, die in einer Verpackung
 - a. ein individuell dosierbares Arzneimittel, und
 - b. ein diagnostisches Anzeigesystem für einen körpereigenen Stoff, Regulationsmechanismus oder Gen oder Indikationssystem, relevant für die Wirkung, Nebenwirkung, Interaktion, Stoffwechsel, Absorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination des zu verabreichenden Arzneistoffesenthält.
2. Die Kombipackung nach Anspruch 1, bei der das diagnostische Anzeigesystem aus einem mit einer Chemikalie imprägnierten Stäbchen, einem mit einer chemischen oder biologischen Indikatorsubstanz beschichteten Welle, oder einem mit einer chemischen oder biologischen Indikatorsubstanz beschichteten elektronischen Chip besteht.
3. Die Kombipackung nach Ansprüchen 1 und 2, wobei die Detektion der gesuchten Information visuell, spektrophotometrisch, fluorometrisch, oder elektronisch sein kann.
4. Die Kombipackung nach Ansprüchen 1 bis 3, bei dem die Individuelle Dosierung des Arzneimittels durch mechanische oder elektronische Kalibrierung einer Tablette, eines Tablettenbehälters, einer Flüssigkeit, eines Flüssigkeitsbehälters, eines Spenders, eines Injektors, einer Tube für halb-feste Arzneisubstanzen, oder eines Behälters zur Verneblung von Flüssigkeiten oder Pulvern besteht.
5. Die Kombipackung nach Anspruch 1, mit der die Therapie individuell auf Patienten und deren physiologischen, bzw. pathologischen Zustand abgestimmt werden kann
6. Die Kombipackung nach Ansprüchen 1 und 2, die der Patient selbst oder das Pflegepersonal oder der Arzt in einfacher und eindeutiger Weise handhaben kann.
7. Die Verwendung des Kombisystems in der Arzneimitteltherapie und in der klinischen Forschung und Arzneimittelentwicklung.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

international application no

PCT/EP 03/03186

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61J7/00 A61M15/00 A61M5/172

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61J A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 689 848 A (COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE) 3 January 1996 (1996-01-03) column 3, line 6 -column 4, line 4; figures 3,4	1-7
X	EP 0 777 123 A (CASTELLANO THOMAS P ;SCHUMACHER ROBERT (US)) 4 June 1997 (1997-06-04) column 2, line 57 -column 4, line 54 column 16, line 53 -column 18, line 36; figures 14,15	1-7
P, X	WO 03 043684 A (BLAIR EDWARD DUNCAN ;GLAXO GROUP LTD (GB); YANG LIQUN (GB)) 30 May 2003 (2003-05-30) claims	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 March 2004

Date of mailing of the international search report

19/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baert, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP 03/03186

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0689848	A	03-01-1996	FR	2721521 A1	29-12-1995
			EP	0689848 A1	03-01-1996
EP 0777123	A	04-06-1997	US	5536249 A	16-07-1996
			US	5728074 A	17-03-1998
			US	5593390 A	14-01-1997
			EP	0777123 A2	04-06-1997
			AU	1939395 A	25-09-1995
			CA	2184579 A1	14-09-1995
			EP	0749332 A1	27-12-1996
			JP	3404502 B2	12-05-2003
			JP	10504729 T	12-05-1998
			WO	9524233 A1	14-09-1995
			US	5925021 A	20-07-1999
WO 03043684	A	30-05-2003	WO	03043684 A1	30-05-2003

PCT/DE 03/03186

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61J7/00 A61M15/00 A61M5/172

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61J A61M

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 689 848 A (COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE) 3. Januar 1996 (1996-01-03) Spalte 3, Zeile 6 -Spalte 4, Zeile 4; Abbildungen 3,4	1-7
X	EP 0 777 123 A (CASTELLANO THOMAS P ;SCHUMACHER ROBERT (US)) 4. Juni 1997 (1997-06-04) Spalte 2, Zeile 57 -Spalte 4, Zeile 54 Spalte 16, Zeile 53 -Spalte 18, Zeile 36; Abbildungen 14,15	1-7
P,X	WO 03 043684 A (BLAIR EDWARD DUNCAN ;GLAXO GROUP LTD (GB); YANG LIQUN (GB)) 30. Mai 2003 (2003-05-30) Ansprüche	1-7



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

g Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. März 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

19/03/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Baert, F

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0689848	A	03-01-1996	FR	2721521 A1	29-12-1995
			EP	0689848 A1	03-01-1996
EP 0777123	A	04-06-1997	US	5536249 A	16-07-1996
			US	5728074 A	17-03-1998
			US	5593390 A	14-01-1997
			EP	0777123 A2	04-06-1997
			AU	1939395 A	25-09-1995
			CA	2184579 A1	14-09-1995
			EP	0749332 A1	27-12-1996
			JP	3404502 B2	12-05-2003
			JP	10504729 T	12-05-1998
			WO	9524233 A1	14-09-1995
			US	5925021 A	20-07-1999
WO 03043684	A	30-05-2003	WO	03043684 A1	30-05-2003